Zur

Kenntnis der Giftwirkung der Peptone.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät

der

kgl. bayer. Friedrich-Alexanders-Universität zu Erlangen

am 18. Dezember 1891

von

Otto Maerkel

aus Oettingen.

Erlangen.
Druck von Aug. Vollrath's k. b. Hofbuchdruckerei.
1892.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Herr Professor Dr. J. Rosenthal.

Seinem Freunde

Karl von Bomhard,

k. b. Offizier.

Der Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535711_0053

Zur Kenntnis der Giftwirkung der Peptone.

Die meisten experimentellen Arbeiten über Peptone beschäftigen sich hauptsächlich mit deren Herstellung, chemischem Verhalten und Nährwert. Über ihre angebliche Giftigkeit liegen ausser den Angaben der wenigen Forscher, welche eine toxische Wirkung der Peptone beobachtet haben wollen, nur spärliche Notizen vor.

So schreibt Maly über die Sanders'schen Peptonpräparate: sie seien eine Sammlung von Fäulnisprodukten, eine ekelhafte Fäulnisbrühe.

Im ähnlichen Sinne äussert sich Adamkiewicz über das Pankreaspepton: „Was bisher als Pankrespepton beschrieben worden ist, ist eine in Fäulnis begriffene Lösung von Eiweiss, die ausserordentlich übelriechende Zersetzungsprodukte des Albumins enthält."

Nach Angabe Seegen's starben zwei Kaninchen, welche 10 resp. 11,5 gr Pepton in 100 ccm Wasser erhalten hatten, spätestens nach einer Stunde.

Die Beibringung des Peptons geschah mittelst eines Glastrichters. Derselbe hatte in beiden Fällen, da das Tier Widerstand leistete, das Maul blutig geritzt, aber die Verletzung war eine ganz oberflächliche.

Die Sektion der beiden Kaninchen, ergab keine nachweisbare Todesursache; nach Seegen's Ansicht konnte der Tod nur durch Pepton veranlasst sein. Denn da bei Versuchen mit Hunden, welchen Pepton direkt in eine Mesenterialvene gespritzt worden war, auch

Seegen die bekannte Erscheinung wahrnahm, dass einige Tiere narkotisch wurden, andere sogar starben, vermutet derselbe, dass bei den zarteren Kaninchen schon eine reiche Peptoneinführung in den Magen genügen könnte, eine Vergiftung herbeizuführen, oder aber, es könnte etwas von der Peptonflüssigkeit durch die Bisswunde am Maule in die Blutbahn gelangt sein und dort ihren deletären Einfluss geübt haben; er spricht sich schliesslich dahin aus, dass Peptoninjektionen wie ein Gift wirken und vor allem das Hirn afficieren.

Jene beiden Annahmen Seegen's hält nun Neumeister in seiner Abhandlung: „Zur Physiologie der Eiweissresorption und zur Lehre von den Peptonen" nicht für begründet und zwar umsoweniger, weil Seegen in allen seinen Versuchen eins der käuflichen, für den therapeutischen Gebrauch hergestellten Pepton-Albumosenpräparate (v. Darby) verwendet habe, welche von giftigen Fäulnisspräparaten durchweg frei seien (?), Neumeister fügt hinzu, dass nach vielfach bestätigten Versuchen Pepton bei direkter Einbringung in die Blutbahn giftig wirken könne, selbst dann, wenn an eine Verunreinigung desselben mit anderen Stoffen gar nicht zu denken sei;[1]) dass dagegen eine ungewöhnliche Anhäufung derselben im Magen und Darm jedesmal dem Organismus schädlich werden könnte, dafür lägen durchaus keine Anhaltspunkte vor. Bei den Versuchen Neumeister's vertrugen von zwei Kaninchen das eine 15 gr Witte'sches Pepton, das andere 30 gr salzfreies (Ampho-) Pepton per os zugeführt, ohne Schaden zu nehmen.

Nach Neumeister's Ansicht unterscheiden sich Peptoninjektion und Peptonfütterung wesentlich darin, dass im letzteren Falle ein Material verfüttert wird, welches, obgleich es löslich ist, als solches gar nicht in

[1]) Vergl. Kühne, Verhandlungen des naturhist. med. Vereins zu Heidelberg Band III. N. F. S. 294.

die Blutbahn gelangt, dass bei der Injektion dagegen ein giftiger Körper direkt in die Säftemasse gebracht wird. Um die Giftigkeit des per os einverleibten Peptons zu erklären, erinnert Neumeister daran, dass die bei der Fäulniss im Darm entstehenden stark giftigen Phenole durch die Bindung an Schwefelsäure ihren tötlichen Einfluss verlieren.

Ähnlich wie Neumeister und sich auf denselben berufend äussert sich Brieger.[1])

Brieger hat gefunden, dass bei Fäulnis von Eiweiss giftige Substanzen nur im ersten Stadium der fauligen Zersetzung sich finden, die dann verschwinden, wenn die Fäulnis weiter fortschreitet.

Brieger setzte 200 gr nasses Fibrin 24 Stunden lang bei Bluttemperatur der Wirkung des Magensaftes aus. Das so gewonnene, nach seiner Ansicht fäulnisfreie Pepton wurde bis zum dickflüssigen Syrup eingedampft, dann mit Äthylalkohol gekocht, und der nach dem Verdunsten des Äthylalkohols bleibende Rückstand mit Amylalkohol längere Zeit digeriert. Hierbei nahm der Amylalkohol Substanzen auf, die beim Verdunsten desselben als amorphe braune Massen zurückblieben, welche auf Frösche schon in geringen Mengen giftig wirkten.

Brieger suchte nun das Extrakt möglichst zu reinigen. In der entfärbten wässerigen Lösung bleibt die giftige Substanz zurück. Merkwürdig ist die Widerstandskraft dieses Körpers: weder Kochen noch längeres Durchleiten von Schwefelwasserstoff, noch starke Alkalien vermögen den toxischen Körper zu verändern.

Wenige Tropfen der verdünnten wässerigen Lösung genügten, um Frösche zu töten. Die Frösche verfielen dabei in einen lähmungsartigen und schlafsüchtigen Zustand und wurden unempfindlich gegen sensible Reize.

[1]) Brieger, Zur Kenntnis der Fäulnisalkaloide 1883.

Leichte fibrilläre Zuckungen wurden wahrnehmbar an den Extremitätenmuskeln. Die Tiere gingen unmerklich zu Grunde. 0,05—0,1 gr von dem möglichst gereinigten Extrakt reichten hin, um Frösche innerhalb 15 bis 20 Minuten zu töten, während Kaninchen von ca. 1 kgr Körpergewicht nach der subkutanen Einspritzung von 0,5, bisweilen erst von 1,0 gr starben. Der Tod erfolgte 15 Minuten nach der Injektion unter allmählicher Lähmung der hinteren Extremitäten und Eintritt von Sopor.

Aus dem käuflichen „fäulnissfreien“ Witte'schen Pepton gewann Brieger denselben Giftkörper. Dagegen ergaben die späteren Versuche, dass 20 gr des genannten Präparats, subkutan Kaninchen injiciert, keine giftige Wirkung erzielten. Hinwiederum tötete das von ihm selbst aus Fibrin dargestellte Pepton in Dosen von 2,0 gr subkutan einverleibt, in kürzester Zeit ziemlich kräftige Kaninchen.

Aus der konzentrierten wässerigen Lösung dieses Peptons liess sich mittelst Amylalkohol ein Körper abtrennen, von welchem 1,5 gr bei Kaninchen den tötlichen Ausgang herbeiführten. In der Meinung, dass diese Differenz in der Wirkung der verschiedenen Präparate von der kürzer oder länger andauernden Einwirkung des Magensaftes herrühre, digerierte Brieger Fibrin mit Magensaft bei Bluttemperatur 3 — 4 Tage lang, jedoch ohne dass die Ausbeute an mit Amylalkohol extrahierbaren giftigen Stoffen reichlicher ausgefallen wäre als nach 24stündiger Digestion. Dagegen gaben vorher unschädliche trockene Witte'sche Peptonpräparate, mit Magensaft von Neuem der künstlichen Verdauung ausgesetzt, an Amylalkohol geringe Mengen der giftigen Substanz ab.

Brieger kommt unter Hinweis auf Schmidt-Mühlheim, Hofmeister, Fano zu dem Resultat, dass

Pepton, direkt ins Blut oder unter die Haut eingespritzt, giftige Wirkung besitze.

Aus dem Vorstehenden ergiebt sich so viel, dass die Frage, wann Peptone toxisch wirken können, bis jetzt durchaus einer sicheren Lösung entbehrt. Zweifelsohne ist die Frage ebensowohl von nicht geringem wissenschaftlichen wie praktischem Interesse. Die Physiologie lehrt uns, dass die in der Nahrung aufgenommenen Eiweissstoffe durch die Magen- und Darmfermente peptonisiert werden: wenn nun die Peptone giftig sind, so müssen sie sich offenbar, um nicht dem Organismus zu schaden, in ungiftige Stoffe umwandeln, ehe sie ins Blut gelangen. Wo findet diese Umwandlung statt? Wodurch wird sie herbeigeführt? — In der praktischen Medizin würde ferner die Möglichkeit einer toxischen Wirkung der Peptone dazu zwingen, in der Anwendung der mannigfaltigen, im Handel vorkommenden Peptonpräparate als diätetischer Heilmittel sehr vorsichtig zu sein. Dass dies notwendig sei, haben die bisherigen Erfahrungen allerdings nicht gelehrt; es wäre aber doch erst noch festzustellen, ob eine fortgesetzte vorwiegende Peptonernährung wirklich ohne Nachteil durchführbar ist.

Derartige Erwägungen fordern zu einer eingehenden Erforschung der behaupteten Giftigkeit der Peptone auf. Diese Aufgabe hängt nahe zusammen mit der Erforschung der chemischen Eigenschaften der Peptone. Leider giebt es noch keine einfachen Methoden zu deren Reindarstellung; alle Präparate, die wir käuflich als Peptone, und zwar als sogenannte reine und reinste erhalten und diejenigen, die wir uns selbst nach bekannten Vorschriften herstellen können, sind unter einander mehr oder minder verschieden, und wir müssen uns begnügen, die einzelnen durch eine ganze Reihe von Reaktionen zu charakterisieren. Gewisse Differenzen kommen selbst bei solchen Präparaten vor, welche auf gleiche Art bereitet worden sind. Bei den im Folgenden zu

beschreibenden Versuchen habe ich mir die Aufgabe gestellt, sechs käufliche Peptonpräparate bezüglich ihrer Reaktionen und physiologischen Wirkung bei subkutaner Application zu prüfen und mit diesen ein von Herrn Dr. Paal dargestelltes Leimpepton und fünf von mir selbst auf verschiedene Weise bereitete Fibrinpeptone zu vergleichen.

Die gewählten käuflichen Peptone waren:

1. Peptonum ex albumine,
2. „ sicc. Witte,
3. „ „ e carne Merck,
4. „ depurat. sicc. Grübler,
5. „ „ „ alkoh. praecipitat. Grübler,
6. „ puriss. sicc. albiss. Grübler.

Die frisch bezogenen Präparate sind alle sehr lockere, leichte, stark staubende Pulver. Nr. 2 und 6 sind weiss gefärbt, Nr. 3 hellbraun, die übrigen bräunlich gelb. In Wasser lösen sie sich sämtlich leicht; ein ganz geringer Wasserzusatz verwandelt sie in einen zähen, klebrigen Brei. Beim Stehen an der Luft ziehen sie ausserordentlich gierig Wasser an, doch sind das Merck'sche Pepton und Peptonum puriss. Grübler unvergleichlich hygroskopischer als das Peptonum sicc. Witte.

Letzteres kann man ohne besondere Cautelen aufbewahren, während die anderen, wenn man sie nicht in luftdicht verschlossenen Gläsern aufbewahrt, allmählich so viel Feuchtigkeit aufnehmen, dass sie klumpig zusammenbacken.

Von diesen sechs Peptonen stellte ich mir möglichst concentrierte Lösungen her. Da sie sich in jedem Verhältnis mit Wasser vereinigen, so kann ihre Löslichkeit nicht in der gewöhnlichen Weise angegeben werden. Ich rührte sie mit wenig Wasser an und fügte dann nach und nach so viel Wasser zu, bis die Lösung

so dünnflüssig war, dass sie sich eben noch filtrieren und durch die Kanüle einer Injektionsspritze hindurchtreiben liess.

Wenn die filtrierbaren Lösungen ungelöste Partikeln enthielten, so wurden diese durch Filtration abgetrennt.

Bei der Prüfung der Reaktionen wurden die wässerigen Lösungen soweit verdünnt, dass ihre Eigenfarbe die Beobachtung der Farben-Reaktionen wenig mehr benachteiligte.

Die Prüfung der physiologischen Wirkung der Peptone, wobei lediglich Kaninchen als Versuchstiere dienten, geschah sowohl mit frisch bereiteten, wie mit solchen Lösungen, welche einige Wochen im offenen Gläschen an der Luft gestanden haben. Gerade an den letzteren sollten sich, wie die Versuchsprotokolle ergeben, toxische Wirkungen zeigen. Mit den bezeichneten sechs käuflichen Peptonen habe ich dann, wie schon angedeutet, fünf von mir dargestellte Fibrinpeptone und ein Pepton von Dr. Paal verglichen. Die Bereitung der Fibrinpeptone habe ich im Folgenden näher beschrieben.

Das Pepton von Dr. Paal hat mir Privatdozent Dr. Paal selbst in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt, wofür ich demselben auch hier meinen besten Dank sage. Dasselbe zeichnet sich vor allen andern Peptonen durch eine bisher an diesen Präparaten unbekannte Reinheit aus. Es ist aus Leim (reiner Gelatine) durch Kochen mit verdünnten Mineralsäuren, also ohne Fermentwirkung, gewonnen. Das salzsaure Salz, dasjenige, mit welchem auch ich experimentierte, ist ein rein weisses, glitzerndes, anscheinend krystallinisches Pulver, zeigt jedoch unter dem Mikroskop keinen krystallinischen Habitus. Es ist überaus hygroskopisch und muss daher in sorgfältig verschlossenen Gläsern aufbewahrt werden. In Wasser löst es sich unter

deutlichem Zischen; auch in absolutem Alkohol ist es löslich; die wässerige Lösung ist wasserklar und farblos. Da ich in dem Pepton von Dr. Paal ein Präparat von zuverlässiger Reinheit in Händen hatte, so konnte ich bei der Darstellung meiner Fibrinpeptone von einer peinlichen Reinigung derselben absehen. Ich habe mich vielmehr darauf beschränkt, so zu verfahren, wie man bei der Gewinnung von Peptonpräparaten im grossen Massstab verfahren wird, um zu ermitteln, ob es gerade dabei zur Bildung toxischer Substanzen kommt.

Es sollen hier anschliessend die Tabellen der Reaktionen der käuflichen Peptone folgen. Die Reaktionen der selbst hergestellten Peptone sind hinter der Beschreibung, wie solche hergestellt werden, angeführt; es folgen hierauf die Tierversuche mit Tabelle.

Tabelle I.

Tabelle I.

Reaktionen der

Bezeichnung des Präparats	Löslichkeit	Reaktion der Lösung	Essigsäure + Ferrocyankalium	HNO_3 nach dem Kochen
1. Peptonum sicc. ex albumine	Eine 50% wässerige Lösung ist eine dickliche, sich trübende Flüssigkeit	sauer	flockiger Niederschlag	färbt sich gelb
Filtrat		„	leichte Trübung	„
2. Peptonum sicc. Witte	Eine 40% wässerige Lösung ist eine dickliche, sich mit Wasser trübende Flüssigkeit	alkalisch	In der sehr verdünnten Lösung starker weissflockiger Niederschlag	färbt sich gelb
Filtrat		„	leicht flockiger Niederschlag	„
3. Peptonum sicc. e carne Merck	Eine 40% wässerige Lösung ist eine dickliche, mit Wasser sich trübende Flüssigkeit	sauer	sehr schwache Trübung	—
Filtrat		„	ohne Trübung	—
4. Peptonum depurat sicc. Grübler	Liefert noch eine 71% Lösung mit Wasser dickliche Flüssigkeit, sich beim Verdünnen trübend	ziemlich stark sauer	In verdünnter Lösung deutlich weisser, flockiger Niederschlag	färbt sich
5. Peptonum depurat. sicc. alkoh. praecipitat. Grübler	Liefert eine 50% wässerige Lösung	schwach sauer	weisser flockiger Niederschlag	färbt sich gelb
6. Peptonum puriss sicc. albiss. Grübler	Liefert eine 66% wässerige Lösung	schwach sauer	keine Trübung	keine Gelbfärbung

käuflichen Peptone.

NaOH nach dem Kochen mit HNO_3 (Xanthoproteinsäure-reaktion)	NaOH + $CuSO_4$ (Biuret reaktion)	Millon's Reagens	Chlor-Gehalt	Bemerkungen
bräunlich gelber Niederschlag	weinfarben mit Stich ins Violette	färbt sich rot und gibt roten Niederschlag	deutlich	Die stark mit Wasser verdünnte Lösung ist nicht vollkommen klar; sie wird daher filtrirt und die Reaktionen werden mit dem Filtrat wiederholt.
leichte Trubung	wie oben	wie oben	wie oben	
weisslicher Niederschlag	weinfarben rot	ganz schwache Rosafärbung	deutlich	Die in Prozenten angegebene Löslichkeit ist nicht als Löslichkeitszahl im gebräuchlichen Sinne zu betrachten. Es soll damit nur angedeutet werden, welche Wassermenge man zu den einzelnen Peptonpräparaten hinzufügen muss, um eine filtrirbare (event. unter Druck) und eine injicirbare Flüssigkeit zu erhalten.
„	„	rote Färbung		
bräunlicher Niederschlag	blauviolett	rote Färbung mit rotem Niederschlag	schwach	
—	„	„		
keine Färbung	violettrote Färbung	dunkelrote Färbung mit rotbraunem Niederschlag	schwach	
keine Färbung	violett-bläuliche Färbung	rote Färbung mit rotem Niederschlag	schwach	
keine Färbung	rötlich-violette Färbung	hellbrauner Niederschlag	ziemlich deutlich	

Tabelle I a.

Reaktionen der käuflichen Peptone.

Bezeichnung des Präparates	$Hg_2(NO_3)_2$	$Hg(NO_3)_2$	$HgCl_2$	$Pb(NO_3)_2$	Bleizucker	Bleiessig	$Bi(NO_3)_3$	$CuSO_4$	Fe_2Cl_6	NH_3 + $AgNO_3$	Phosphor-wolfram-säure	Phosphor-molybdän-säure	Eisessig und konzentrierte Schwefel-säure	Jodqueck-silberjod-kalium	Bemerkungen.
1. Peptonum sicc. ex albumine	weisser Niederschlag, nach Erwärmen sich gelb färbend	hellbrauner Niederschlag, nach Erwärmen sich braunrot färbend	gelblicher Niederschlag durch Erwärmen nicht verändert	gelblicher Niederschlag	Gelber Niederschlag	gelbe Trübung, nach Erwärmen leichter Niederschlag	gelber Niederschlag, nach Erwärmen sich bräunlich verfärbend	dunkelgrüne Färbung	gelbbraune Färbung	Beim Erwärmen schwache Reduktion des Metalls	k. Trübung, nach Erw.· s. leichte Trübung, nach HCl-Zusatz starker brauner Niederschlag	gelbgrüner Niederschlag	weinfarben	Niederschlag, n. Erwärmen bleibt derselbe unverändert, d. HCl löst s. derselbe	Phosphormolybdänsäure erzeugt überall unmittelbare Fällung, weich, flockig, gelatinös, die bei Zusatz von HCl etwas massiger wird. Beim Erhitzen bis zum Kochen lösen sich die Niederschläge zum Teil auf, indem sie sich zersetzen, wofür die Abscheidung von gelbem Molybdänoxyd spricht. Im Ammoniak sind die Phosphormolybdänsäure-Niederschläge löslich, durch HCl werden sie aus der ammoniakalischen Lösung wiederum gefällt. Beim Erwärmen der durch Phosphormolybdänsäure und HCl hervorgerufenen Fällungen tritt sehr bald eine blaue oder grüne Färbung ein, was auf die Reduktion der Säure zurückzuführen ist. Nach Zusatz von Phosphorwolframsäure werden durch HCl Niederschläge hervorgerufen, die sich beim Kochen zum Teil lösen und beim Erkalten wieder erscheinen, sich dagegen in Ammoniak vollständig lösen und bei erneutem Zusatz von Säuren zur ammoniakalischen Lösung wieder auftreten. Beim Kochen der phosphorwolframsauern Lösungen oder Fällungen wurde eine deutliche Blaufärbung, welche für eine Reduktion der Phosphorwolframsäure sprechen würde, nicht beobachtet.
2. Peptonum sicc. Witte	nach Ansäuern heller Niederschlag, nach Erwärmen sich dunkel färbend	weisser Niederschlag, nach Erwärmung Rotfärbung der Flüssigkeit und Braunfärbung des Niederschlags	weisser Niederschlag	weisslicher Niederschlag	weisser Niederschlag	leichte Trübung, nach Erwärmen weisser Niederschlag	weisser Niederschlag	Himmelblauer Niederschlag, nach Erwärmen sich zum Teil mit hellblauer Farbe lösend	gelbbraune Färbung	„	keine Trübung, nach Erwärmen s. l. Trübung, nach HCl starker weisser Niederschlag	gelblicher Niederschlag, nach Erwärmen moosgrüner Niederschlag	violettgelbliche Trübung, nach Erwärmen gelblichgrüne Färbung	Niederschlag, nach Erwärmen unverändert, auf HCl-Zusatz lösend	
3. Peptonum sicc. e carne Merck	graubrauner Niederschlag, nach Erwärmen sich dunkler färbend	hellgrauer Niederschlag, nach Erwärmen Rotfärbung und rotgrauer Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	brauner Niederschlag	starker Niederschlag, nach Erwärmen kompakter werdend	gelblicher Niederschlag	Lösung färbt sich dunkelgrün, beim Erwärmen sich trübend	gelbbrauner Niederschlag, der sich beim Erwärmen färbt	„	keine Trübung, nach Erwärmen sehr leichte Trübung, nach HCl geringer Niederschlag	grünlicher Niederschlag, nach Erwärmen tiefdunkelgrüner Niederschlag	gelblichrote Färbung	Niederschlag, nach Erwärmen sich lösend und auf HCl-Zusatz wiedererscheinend	
4. Peptonum depurat. sicc. Grübler	schwarzgrauer Niederschlag, nach Erwärmen stärker werdend	weisslicher Niederschlag, nach Erwärmen Rotfärbung mit bräunlichem Niederschlag	weisslicher Niederschlag	weisslicher Niederschlag, nach Erwärmen sich lösend	keine Trübung, nach Erwärmen weisser Niederschlag	kein Niederschlag und Trübung, nach Erwärmen weisser Niederschlag	weisser Niederschlag	blaugrüne Färbung	„	geringe Braunfärbung	keine Trübung, nach Erwärmen. ebenso nach HCl starker Niederschlag	gelblicher Niederschlag, nach Erwärmen moosgrün werdend	violette Färbung, nach Erwärmen gelblichgrün werdend	Niederschlag, sowohl beim Erwärmen wie auf HCl-Zusatz sich lösend	
5. Peptonum depurat. sicc. alkoh. praecipitat. Grübler	leichte Trübung, nach Erwärmen teilweise Klärung	weisser Niederschlag, nach Erwärmen Rotfärbung mit bräunlichem Niederschlag	weisslicher Niederschlag	weissliche Trübung, nach Erwärmen vollständig lösend	leichte Trübung, nach Erwärmen unverändert	kein Niederschlag und Trübung, nach Erwärmen leichte Trübung	weisser Niederschlag	blaugrüne Färbung	„	„	„	gelblicher Niederschlag, nach Erwärmen moosgrün werdend	dunkelviolette Färbung, nach Erwärmen braunrot werdend	leichte Trübung, nach Erwärmen und HCl-Zusatz sich nicht ändernd	
6. Peptonum puris. sicc. albiss. Grübler	Niederschlag, nach Erwärmen sich schwärzend	bräunlicher Niederschlag, nach Erwärmen Rotfärbung der Flüssigkeit	bräunlicher Niederschlag	bräunlicher Niederschlag, nach Erwärmen stärker werdend	bräunliche Trübung, nach Erwärmen Niederschlag	Trübung, nach Erwärmen Niederschlag	grauweisser Niederschlag	dunkelgrüne Färbung	„	„	keine Trüb. auch nicht n. Erwärm., nach HCl ziemlich geringer Niederschlag	gelblichgrauer Niederschlag, n. Erwärmen dunkelgrün werdend	weinfarben, nach Erwärmen bräunlich	Niederschlag, nach Erwärmen und HCl-Zusatz sich lösend	

Darstellung der Peptone.

Pepton I

(frisches Pepsin-Pepton aus Fibrin).

Rinderblutfibrin wurde 48 Stunden lang durch kräftigen Wasserstrahl weiss gewaschen, etwa noch vorhandenes Blutgerinnsel entfernt und die Masse kräftig mit der Hand ausgepresst. 900 gr von diesem Material wurden mit $4^1/_2$ Liter 0,2 % Salzsäure übergossen und bei gewöhnlicher Temperatur mehrere Stunden sich selbst überlassen, bis das Ganze zu einem einzigen Klumpen glasiger Gallerte aufgequollen war.

Dann wurde zu letzterer 200 ccm Pepsinsäure zugefügt. Die Bereitung der Pepsinlösung war folgende:

Ein Schweinemagen wurde aufgeschnitten, oberflächlich mit Wasser abgespült, 24 Stunden in der Luft aufgehängt; dann wurde die Schleimhaut möglichst sorgfältig abpräpariert und mit einem Wiegemesser fein zerteilt; zu der gewiegten Schleimhaut je eines Magen 1 Liter 0,4 % Salzsäure zugefügt und die Flüssigkeit in einem grossen Wasserbade bei 37 — 40° C. 5 Stunden lang der Selbstverdauung überlassen. Nach dieser Zeit wurde von dem Ungelösten abfiltriert und das fast wasserklare Filtrat als Verdauungsflüssigkeit verwendet.

Das gequollene Fibrin (900 gr) war durch die Pepsinsalzsäure (200 ccm) nach 2stündigem Digerieren bei Körpertemperatur bis auf wenige Partikelchen aufgelöst. Ich machte nunmehr die Flüssigkeit mit Natronlauge ganz schwach alkalisch und erhitzte zum Kochen.

Nach dem Kochen wurde die Flüssigkeit filtriert

und das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft. Eine während des Eindampfens entnommene Probe färbte sich bei der Biuretreaktion weinrot. Salpetersäure in der Kälte zugesetzt gab keinen Niederschlag. Nach dem Kochen mit Salpetersäure trat auf Zusatz von Natronlauge keine Gelbfärbung ein. Essigsäure + Ferrocyankalium erzeugte deutliche Trübung, es war also noch eine geringe Menge von Eiweiss vorhanden.

Nach starkem Eindampfen wurde die aus knetbaren Klumpen bestehende klebrige Masse durch Alkohol gefällt. Der Alkohol wurde nach mehrtägigem Stehen abgegossen und der zähflüssige Niederschlag im Luftbade bis etwas über 100° C erhitzt, die halbtrockene Masse zerstossen und zerrieben, dann von neuem erhitzt, wiederum zerrieben und in dieser Weise so lange getrocknet, bis ein gleichmässig feines, völlig trockenes Pulver erhalten war. Nach diesem Verfahren gewann ich aus den 900 gr Blutfibrin, versetzt mit der Magenschleimhaut eines Schweines, 82 gr Peptonpräparat. Hiervon ist das Kochsalz noch in Abzug zu bringen, das nicht entfernt worden war und dessen Menge rund 15 gr betrug; es blieben mithin 67 gr reines salzfreies Pepton.

Pepton II

(gefaultes Pepsinpepton aus Fibrin).

Die Herstellung geschah wie bei Pepton I, nur mit dem Unterschied, dass nach erfolgter Auflösung des Fibrins die nicht weiter gereinigte verdünnte Peptonlösung vier Wochen lang bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen blieb. Während dieser Zeit ging die Flüssigkeit in Fäulnis über und verbreitete einen intensiv fauligen Geruch. Nach Verlauf von zwei Wochen etwa schien sich der Fäulnisprozess abzuschwächen. Zur Aufarbeitung der Flüssigkeit wurde dieselbe zum Sieden erhitzt, filtriert, dann mit Natronlauge neutralisiert, auf freiem Feuer eingedampft, wiederum filtriert und

schliesslich auf dem Wasserbade so weit konzentriert, bis ein dickliches, noch eben injicierbares Liquidum erhalten war. Ein kleiner Teil dieser Peptonlösung wurde mit Wasser verdünnt und an dieser Verdünnung die Reaktionen des Präparats geprüft; die Hauptmasse diente zu den Injektions-Versuchen (vergl. Tabelle III d).

Pepton III

(frisches Pankreaspepton aus Fibrin).

1000 gr Rinderblutfibrin wurden mit 4,5 Liter 0,2% Salzsäure versetzt und so lange sich selbst überlassen, bis die ganze Masse zu einer glasigen Gallerte aufgequollen war. Um die Verdauungswirkung des Pankreas nicht zu beeinträchtigen, suchte ich das gequollene Fibrin so viel als möglich von der anhaftenden überflüssigen Salzsäure durch fleissiges Waschen in destilliertem Wasser zu befreien. Hierauf wurde das Pankreas, und zwar ein frisches Schweinepankreas, das von anhängendem Fett frei präpariert und mit dem Wiegemesser fein zerkleinert worden war, zugefügt und die ganze Masse in einem emaillierten eisernen Topf einige Tage bei Körpertemperatur der Verdauung überlassen, das Fibrin ging allmählich in Lösung; aber diel ösende Wirkung des Pankreasfermentes ist bei solchen Versuchsbedingungen, wie sie von mir inne gehalten wurden, sehr viel träger als die Wirkung des Pepsins. Nach vollendeter Verdauung wurden die geringe Menge ungelösten Fibrins und sonstige Verunreinigungen durch Filtration abgetrennt und das Filtrat zuerst über freier Flamme, schliesslich auf dem Wasserbad soweit eingedampft, bis nach dem Erkalten eine Flüssigkeit hinterblieb, die mittelst Pravaz'scher Spritze eben noch zu injicieren war.

Pepton IV

(gefaultes Pankreaspepton aus Fibrin).

Die durch Pankreasverdauung aus Fibrin erhaltene, nicht weiter gereinigte Peptonlösung blieb einige Wochen bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen. Fäulnis trat sehr bald ein, begleitet von ganz unerträglichem Geruche. Als derselbe sich abschwächte, wurde die Flüssigkeit aufgearbeitet. Sie wurde filtriert und zum Sieden erhitzt. Hierbei schieden sich nicht unbeträchtliche Mengen von geronnenem Eiweiss ab. Nach deren Abtrennung dampfte ich zuerst auf freiem Feuer und dann auf dem Wasserbade weiter ein. Um ein festes trockenes Präparat zu erhalten, ist es notwendig, das Pepton in einer Schale unter fleissigem Umrühren im Luft- oder Chlorcalciumbade so lange zu erhitzen, als es noch Wasserdämpfe abgiebt; die Temperatur darf hierbei jedoch nicht weit über 100° C. gesteigert werden.

Das von mir dargestellte Pepton-Präparat fiel leider ziemlich stark gefärbt aus; die wässerigen Lösungen desselben, welche ich zur Prüfung der Reaktionen dieses Peptons benutzte, waren so dunkelbraun, dass die Beobachtung der Farben-Reaktionen sehr erschwert, wenn nicht unmöglich war.

Pepton V

(gefaultes Pepsinpepton aus Fibrin).

Um die Reaktionen und die physiologische Wirkung eines gefaulten Pepsinpeptons noch an einem andern Präparat zu prüfen, wiederholte ich die Darstellung des Pepton II. Die Flüssigkeit blieb diesmal 3 Wochen in offenem Topf bei Sommertemperatur stehen und wurde dann aufgearbeitet.

Tabelle II.

Reaktionen der von mir selbst dargestellten

Bezeichnung des Präparates	Löslichkeit	Reaktion der Lösung	Essigsäure + Ferrocyankalium	HNO_3 nach dem Kochen
Pepton I (frisches Pepsinpepton aus Fibrin)	Liefert eine 57% Lösung in Wasser, die sich beim Verdünnen trübt	neutral	deutlich weisser Niederschlag	gelbliche Trübung
Pepton II (Pepsinpepton gefault)		sauer	kein Niederschlag	—
Pepton III (frisch. Pankreaspepton aus Fibrin)		sauer	Niederschlag	gelbe Färbung
Pepton IV (Pankreaspepton gefault)	Liefert eine 55% Lösung	leicht sauer	"	gelbliche Färbung
Pepton V (Pepsinpepton gefault)		schwach sauer	"	"
Pepton VI (Pepton Dr. Paal)	Löst sich unter Zischen im Wasser; die Lösung enthält 75% Pepton	sauer	kein Niederschlag	—

Peptone und des Peptons von Dr. Paal.

NaOH nach dem Kochen mit HNO_3 (Xantheproteinsäurereaktion)	NaOH + $CuSO_4$	Millon's Reagens	Bemerkungen
gelbe Färbung	weinrote Färbung	in der Kälte Niederschlag	
—	weinrote Färbung	in der Kälte starker weisser Niederschlag	
gelbe Färbung	violettrote Färbung	in der Kälte Niederschlag	
rotgelbe Färbung	Farbenton sehr benachteiligt durch d. Eigenfarbe d. Flüssigkeit	weisser Niederschlag	
Gelbfärbung	weinrot	weisser Niederschlag	
—	weinrote Färbung	geringer weisser Niederschlag	

Tabelle IIa.

Reaktionen der von mir selbst dargestellten Peptone und des Peptons Dr. Paal.

Bezeichnung des Präparates	$Hg_2(NO_3)_2$	$Hg(NO_3)_2$	$Pb(NO_3)_2$	Bleizucker	Bleiessig	$Bi(NO_3)_3$	$CnSO_4$	Fe_2Cl_6	$HgCl_2$	Phosphorwolframsäure	Phosphormolybdänsäure	Eisessig und konzentrierte Schwefelsäure	Jodquecksilberjodkalium	Bemerkungen.
Pepton I (frisches Pepsinpepton aus Fibrin)	weisslicher Niederschlag, nach Erwärmen unverändert	weisslicher Niederschlag, nach Erwärmen Rotfärbung	weisslicher Niederschlag	weisser Niederschlag	weisslicher Niederschlag	weisser Niederschlag	hellgrünliche Färbung, nach Erwärmen himmelblaue Färbung mit grünem Niederschlag	rötlicher Niederschlag	weisslicher Niederschlag	kein Niederschlag, nach Erwärmen und nach HCl-Zusatz weisser Niederschlag	gelblicher Niederschlag, nach Erwärmen dunkelgrün werdend			
Pepton II (Pepsinpepton gefault)	"	weisslicher Niederschlag, nach Erwärmen ebenso	"	"	"	"	grünliche Färbung	rötlicher Niederschlag, nach Erwärmen bräunlicher Niederschlag	"	"	grüner Niederschlag, nach Erwärmen dunkelgrün			
Pepton III (frisches Pankreaspepton aus Fibrin)	weisser Niederschlag, nach Erwärmen Rotfärbung	"	"	"	"	"	grünlicher Niederschlag	dunkelrot bis brauner Niederschlag	weissgrauer Niederschlag	Niederschlag, der sich nach Erwärmen löst und beim Erkalten neu erscheint	gelblich flockiger Niederschlag, nach Erwärmen Grünfärbung und dunkelgrüner Niederschlag			
Pepton IV (Pankreaspepton gefault)	bräunlicher Niederschlag	nach Erwärmen rötlichbraune Färbung	brauner Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	brauner Niederschlag	bräunlicher Niederschlag	grüner Niederschlag	dunkelrot brauner Niederschlag	weissgrauer Niederschlag	brauner Niederschlag, sich bei Erwärmen zum Teil lösend	flockiger Niederschlag, nach Erwärmen grün werdend	bräunlicher Niederschlag	Trübung, dann bräunlicher Niederschlag	
Pepton V (Pepsinpepton gefault)	weisser Niederschlag, nach Erwärmen unverändert	weisser Niederschlag, nach Erwärmen rötliche Färbung	weisser Niederschlag	weisser Niederschlag	weisser Niederschlag	weisser Niederschlag	grünlicher Niederschlag	dunkelrote Färbung und Niederschlag	weisser Niederschlag	weisser Niederschlag	gelblicher Niederschlag	rötliche Färbung, nach Erwärmen unverändert	keine Trübung	
Pepton VI (Pepton Dr. Paal)	sehr leichte Trübung, nach Erwärmen sich lösend	weisser Niederschlag	weisser Niederschlag	keine Trübung, nach Erwärmen keine Trübung	keine Trübung	weisser Niederschlag	leicht grüne Färbung, nach Erwärmen kein Niederschlag	leicht braune Färbung, nach Erwärmen kein Niederschlag	—	weiss. Niederschl. d. sich n. Erwärm. löst; auf HCl-Zusatz stark weisser Niederschl. Beim Erkalt. ersch. d. in der Hitze verschwundene Niederschlag wieder	gelber Niederschlag, nach Erwärmen grün werdend			

Tabelle III.

Wirkung der Peptoninjektionen.

a) Injektionen frischer Lösungen der käuflichen Peptone.

Kaninchen	Qantität und Qualität der Injektionsflüssigkeit	Temperaturen der Injektion			Erfolg der Injektion	Bemerkungen
		vor	nach	1 Stde. nach		
A	8 ccm Flüssigkeit = 4 gr Peptonum ex albumine	37,9°	38,6°	37,9°	ohne	
B	8 ccm Flüssigkeit = 3,2 gr Pepton sicc. Witte	38,0°	38,8°	38,0°	ohne	Puls und Atmung nach Injektion etwas beschleunigt.
C	16ccmFlüssigkeit = 6,4 gr Pepton. e carne Merck	38,0°	nach 10 Min. 37,6° nach 20 Min. 37,4° nach 30 Min. 37,9°	38,0°	ohne	Injektion in die Magengegend. Eine Verlangsamung des Pulses schien einzutreten.
A	10 ccm der 7 % Lösung des Peptonum depurat. sicc. Grübler.	36,9°	nach 20 Min. 36,3° nach 40 Min. 36,0°	36,5°	ohne	Das Kaninchen starb infolge Ernährungsstörungen, nicht infolge der Injektion, zwei Tage nach dem Versuch.
B	10 ccm der Lösung des Peptonum depurat sicc. alkoh. praecipitat = 5 gr Grübler.	38,8°	nach 20 Min. 37,6° nach 40 Min. 37,9°	38,3°	ohne	

b) **Injektion alter (fauliger) Lösungen der käuflichen Peptone.**

Kaninchen	Quantität und Qualität der Injektionsflüssigkeit	Temperaturen der Injektion: vor	nach	1 Stde. nach	Erfolg der Injektion	Bemerkungen
E	8 ccm von der Lösung des Peptonum depurat. sicc. alkoh.praecipitat.	37,8°	37,8°	37,5°	+	Die Peptonlösung hatte im offenem Glase 6 Wochen an der Luft gestanden und zeigte starken Fäulnissgeruch. Das Tier starb 15 Stunden nach der Injektion; die Sektion ergab: rechte Herzkammer und Vorkammer mit geronnenem Blute gefüllt, sonst nichts Auffälliges.
D	20 ccm der Lösung des Pepton puriss. Grübler.	38,0°	37,6° 36,4°	35,2° 32,0°	+	Die Peptonlösung war bei längerem Stehen an der Luft ebenfalls in Fäulnis übergegangen. Das Tier starb $1^1/_2$ Stunden nach der Injektion. Vergl. d. Beobachtungen S. 26.
H	7,5 ccm d. Lösung von Peptonum sicc e carne Merck.	37,7°	37,4° 36,9°	35,8°	+	Die Peptonlösung hatte 6 Wochen an der Luft gestanden. Das Tier starb $1^1/_4$ Stunde nach der Injektion.
J	12 ccm des Peptonum depurat. sicc. Grübler.	37,8°	37,5°	37,6°	ohne	Die im offenen Glase aufbewahrte Peptonlösung wurde zum Sieden erhitzt und nach passender Verdünnung mit Wasser injiciert.

c) **Injektion der Lösung des Peptons von Dr. Paal.**

Kaninchen	Quantität und Qualität der Injektionsflüssigkeit	Temperaturen der Injektion: vor	nach	1 Stde. nach	Erfolg der Injektion	Bemerkungen
F	25 ccm der 75 % Lösung von Pepton Paal.	37,9°	37,7° 38,0°	37,9°	ohne Wirkung	
F	18 ccm = 13,5 gr Pepton Paal.	38,1°	38,1°	38,0°	ohne	Das Pepton war 4 Wochen in einem schlechtverschlossenen Kolben aufbewahrt, hatte keinen Fäulnisgeruch angenommen. Das Tier frass, in seinem Stall zurückgebracht, dargereichtes Futter.

d) **Injektion der Lösungen der von mir dargestellten Peptone.**

B	14 ccm Peptonlösung IV (gefaultes Pankreaspepton)	37,0°	nach 20 Min. 36,6° nach 40 Min. 36,8°	37,0°	ohne	Exitus letalis infolge Darmverletzung, also unabhängig von der Injektion, 3 Tage nach dem Versuch.
C	28 ccm der Peptonlösung II (gefaultes Pepsinpepton)	38,1°	38,1° 38,1° 38,2°	38,1°	ohne	
C	12 ccm der Peptonlösung I (frisches Pepsinpepton.	38,1°	38,1° 37,9° 38,0° 38,1°	38,1°	ohne	
G	20 ccm der 57 % Peptonlösung IV (gefaultes Pankreaspepton)	37,9°	37,6°	37,8°	ohne	

Kaninchen	Quantität und Qualität der Injektionsflüssigkeit	Temperaturen der Injektion: vor	nach	1 Stde. nach	Erfolg der Injektion	Bemerkungen
G	18 ccm von Peptonlösung V (gefaultes Pepsinpepton)	37,7°	38,1°	37,7°	ohne	
F	25 ccm von Peptonlösung III (frisches Pankreaspepton)	37,5°	37,8° nach 45 Min. 38,1°	37,5°	ohne	
J	25 ccm von Peptonlösung IV (gefaultes Pankreaspepton)	37,1°	38,0°	37,2°	ohne	
F	15 ccm von Peptonlösung III (frisches Pankreaspepton)	37,9°	38,2°	37,8°	ohne	

Bei den Injektionen mit tötlichem Ausgange wurden folgende Beobachtungen gemacht:

Kaninchen D, ein kräftiges, gutgenährtes Tier, erhielt 20 ccm der Lösung des Peptonum puriss. Grübler, welche einige Wochen an der Luft gestanden hatte und in Fäulnis übergegangen war. Temperatur des Tieres vor der Injektion 38,0 °. Das Kaninchen verhält sich anfänglich ruhig und zeigt keinerlei auffallende Symptome. 45 Minuten nach der Injektion traten einige beunruhigende Anzeichen einer Giftwirkung auf. Der Kopf wird häufig von hinten nach vorne geschnellt. Etwa nach einer Stunde beginnt das Tier den Körper etwas länger zu strecken; die Vorderfüsse werden weit nach vorne gesetzt, der Kopf flach gegen den Boden gelegt, Atmung ist etwas beschleunigt und stossweise; das Tier gerät plötzlich in heftige Konvulsionen, fällt, von einigen heftigen Krampfattaken ergriffen, vollständig auf die Seite, legt sich dann zeitweise auf den Rücken, die einzelnen Extremitäten verharren nicht in Krampfstellung, das Abdomen sinkt ein. Cornealreflex erlischt, Herzthätigkeit ist schwach; Atmung ausserordentlich verlangsamt, Pupille und Cornea verblassen. Der Körper ist schlaff und leicht beweglich, nirgends Krampfstellung; die Extremitäten bleiben in der ihnen gegebenen Lage.

Tod tritt nicht plötzlich ein; Atmung und Herzthätigkeit werden allmählich schwächer; das Tier kollabiert, so dass es für tot gehalten werden muss.

Sämtliche Reflexe sind erloschen, dagegen ist die Temperatur nur wenig gesunken, ferner ist der ganze Körper noch so leicht beweglich, dass die Sektion vorläufig unterbleibt.

Das Tier wurde in seinem Zustand eine Viertelstunde sich selbst überlassen.

Sehr auffallend war, dass man während des Collapses ein deutliches Pulsieren in einzelnen Arterien fühlen konnte. Temperatur $^1/_2$ Stunde nach Eintritt des Collapses 36,6°.

Das Tier erstarrt in Krampfstellung fast 2 Stunden nach der Injektion. Der Sektionsbefund ergab nichts anderes als: Rechter Ventrikel, Vorhof und Herzohr vollständig mit Blutgerinnsel ausgefüllt.

Anschliessend an diese Sektion möchte ich die des Kaninchens H erwähnen.

Das Tier wurde, nachdem Krampfstellung eingetreten, sofort seciert.

Nach Eröffnung der Thorax ergab sich, dass zwar das Herz ausser Thätigkeit war, dass aber die Aorta noch deutlich sicht- und fühlbar pulsierte; auch die Arbeit des linken und rechten Herzohres war noch zu erkennen. Es giebt dieser Sektionsbefund eine Aufklärung über das bei Kaninchen D anfänglich vermeintlich gefühlte Pulsieren der Gefässe. Im übrigen ergab die Sektion auch hier rechten Ventrikel, Vorhof und Ohr mit geronnenem Blute gefüllt.

Kaninchen E erhielt 8 ccm der gefaulten Lösung von Peptonum depurat. alkoh. praecipitat.

Temperatur vor und nach der Injektion 37,8.

Nach der Injektion leichte Temperaturschwankungen. Während der zwei Stunden dauernden Beobachtung keine Wirkung. Das Tier starb nach 15 Stunden, nachdem es bis zur 14. Stunde keinerlei Zeichen von Unbehagen gezeigt hatte.

Die Sektion ergab nichts anderes als bei Kaninchen D: Der rechte Ventrikel ist vollständig mit Blut ausgefüllt, ebenso Vorhof und Herzohr.

Bei Vergleich der Reaktionen der verschiedenen Peptone bemerken wir, dass von den gekauften Präparaten alle mit Ausnahme der Grübler'schen Pept. puriss. sicc. albiss., von den selbst hergestellten alle mit Ausnahme des Pepton II und V auf Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium einen Niederschlag zeigen; dieser Niederschlag zeigt das Vorhandensein von Körpern, die noch nicht in Pepton übergeführt sind. Es wird also entweder Syntonin oder Anti und Hemipepton zu vermuten sein, um so mehr, als beide auf Zusatz von Essigsäure und Ferrocyankalium den bezeichnenden Niederschlag zeigen. In erster Linie wird es ein dem Pepton nahe verwandter Körper sein, da er die Biuretreaktion und die Reaktion mit Millon'schen Reagens, welch beide Peptonen und Propepton eigentümlich sind, giebt.

Die übrigen Reaktionen, im ganzen ähnlich, zeigen Unterschiede in den Farben, je nach der Eigenfarbe des betreffenden Präparates.

Sonst Bemerkenswertes ist in den Tabellen mit dazugehöriger Legende enthalten.

Was die Tierversuche anlangt, so kann ich behaupten, dass es viele Mühe kostete, bis eine Intoxikation hervorgerufen wurde.

Injektionen von 8 ccm angefangen steigend bis 25 ccm hatten ausser einer (während einer Stunde wieder normal gewordenen) Temperaturerhöhung nicht den geringsten Erfolg; es hatten nicht einmal Injektionen von Peptonflüssigkeiten, die aus gefaultem Pancreas hergestellt waren, Wirkung; vom Pepton Dr. Paal waren 18 ccm 4 Wochen lang im schlecht verschlossenen Kolben aufbewahrt und dann injiciert worden; als das Versuchstier

[1]) Paal'sches Pepton kein U.

in seinen Stall zurückgebracht worden war, frass es dargereichtes Futter; der beste Beweis, dass das Tier nicht den geringsten Schaden erlitten.

Um eine toxische Wirkung zu erzielen, bedurfte es einer Injektion von Peptonlösung, die sechs Wochen an der Luft gestanden und einen intensiven Fäulnisgeruch gezeigt hatte. Die diesbezüglichen Bemerkungen sind in den Tabellen enthalten.

Es möchte hiemit durch diese Arbeit bewiesen sein, dass Pepton in frischem Zustande keine toxischen Eigenschaften besitzt und dass derartige Präparate, die sonstig angefeindet wurden, ohne Bedenken zur Ernährung von Kranken angewendet werden können.

Zum Schlusse erlaube ich mir, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Rosenthal, für die Anregung und Herrn Doctor Schulz für die liebenswürdige Unterstützung bei dieser Arbeit ergebenst zu danken.